Lane Medical Library

Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, Oberarzt: Dozent Dr. Vonkennel.
Leiter: Professor Dr. W. Heuck.

Zur Frage der Goldtoxikodermien.

Inaugural-Dissertation

verfaßt

und einer Hohen medizinischen Fakultät

der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Anneliese Böhm
Zahnärztin

aus Nassenfels (Mfr.)

Josef Funk, Buchdruckerei, Eichstätt (Bayern)

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Dr. Vonkennel.

Dekan: Prof. Dr. Kürten.

Meinen lieben Eltern!

Die wissenschaftliche Einführung des Goldes in den Arzneimittelschatz geschah durch Robert Koch. Im Laufe der Zeit haben die Ansichten über die Wirkungsweise der Goldverbindungen im menschlichen Körper, sowie über ihren therapeutischen Wert sich häufig geändert.

Die Bewertung der einzelnen Goldpräparate ist sehr verschieden. Jedes von ihnen hat sowohl anerkennende, als auch ablehnende Beurteilung erfahren. Jedoch kann man feststellen, daß die Möglichkeit von Nebenerscheinungen bei allen gegeben ist, wenn auch die Schwere und Dauer der Schädigung eine recht verschiedene ist. Das Bestreben, die unerwünschten Nebenerscheinungen nach Goldbehandlung soviel wie möglich zu vermindern, hat nach zahlreichen experimentellen und klinischen Versuchen zur Herausgabe einer großen Zahl von Präparaten geführt. Die bekanntesten sind folgende:

1. Kalium-Goldcyanid, von Robert Koch empfohlen, wurde erstmals von Bruck und Glück zur Behandlung der Tuberkulose der Haut und der Lues ausprobiert. Es wurden intravenöse Injektionen von 2—5 ccm einer 1 %igen Lösung in dreitägigen Intervallen gegeben. Wegen seiner Giftigkeit wurde dieses Präparat bald aufgegeben.
2. Sanocrysin-Natrium-Goldthiosulfat, nach Möllgaard, ist leicht in Wasser löslich. Injektionen mit 0,1 g beginnend in 10 ccm sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung gelöst, können in 5tägigen Intervallen subkutan, intramuskulär oder in den Krankheitsherd selbst verabreicht werden.

Um die Verträglichkeit zu erhöhen, versuchte man, die Jonisierung zu verringern durch Bindung des Goldes an größere organische Komplexe. Das abgespaltene Metall scheint nämlich die Ursache der Toxikodermien zu sein. Tatsächlich erwies sich

3. das Krysolgan als bedeutend weniger giftig. (Krysolgan = 4 - amino - 2 auro thiophenolcarbonsaures Natrium.)

Nach Feldt soll das Gold im Krysolgan an den Benzolkern gebunden bleiben bis es in den erkrankten Gewebspartien jene Umsetzung erfährt, auf der seine Wirkung beruht.

Krysolgan hat einen Goldgehalt von 50 %, ist ein grünlichgelbes Pulver, in Wasser leicht löslich und wird ausschließlich intravenös gespritzt. Die Einzeldosis beträgt 0,0001 bis höchstens 0,025 in 7—14tägigen Abständen.

4. Triphal-Natriumsalz der Aurothiobenzimidazolkarbonsäure. Das Gold ist bei diesem Präparat an einer Seitenkette der zyklischen Verbindung verankert, was die toxischen Eigen-

schaften verringern soll. Triphal ist ein hellgelbes, wasserlösliches Pulver und hat einen Goldgehalt von 44 %. Die Einzeldosis beträgt 0,001 bis 0,2 intravenös.

5. Lopion-Auroallylthioharnstoffbenzoesaures Natrium hat einen Goldgehalt von 43 %. Einzeldosis 0,01 bis 0,1 intravenös.

6. Solganal—Dinatriumsalz der 4—sulfomethyl—2—auro—thio—7 sulfo—methylaminophenyl—sulfosäure—besitzt einen Goldgehalt von 36,5 %. Es ist ein wasserlösliches gelbes Pulver und wird in Einzeldosen von 0,005 bis 1,0 intravenös gegeben.

Solganal B — Aurothioglukose — mit 50 % Goldgehalt ist maximal entgiftet. Aussehen und Löslichkeit ist wie beim Solganal. Es wird in 5tägigen Abständen in Dosen von 0,001 bis 1,0 intramuskulär oder subkutan gespritzt.

Solganal B — oleosum = Solganal B nach dem Vorschlag von Vonkennel in Oel suspendiert — zeigt bei größter therapeutischer Wirksamkeit geringste Toxizität. Die Resorption aus dem Muskeldepot erfolgt nur langsam und der Organismus kann die angebotenen kleinen aber konstanten Mengen von metallischem Gold entsprechend aufnehmen und abscheiden.

Feldt war es, der durch systematische Untersuchungen Klarheit zu schaffen versuchte über die Wirkungsweise der Goldverbindungen. Seine anfängliche Ansicht, daß den Goldpräparaten eine baktericide Wirkung zukomme, änderte er vollständig und stellte fest: Die Goldwirkung ist eine katalytische, verbunden mit einer Mobilisierung des R. E. S. Der Tuberkelbazillus selbst wird z. B. vom Gold nicht angegriffen, sondern in seiner Entwicklung gehemmt. Diese Wirkung ist eine Eigenschaft des metallischen Goldatoms. Das heilende Prinzip des Goldes besteht in der direkten Beeinflussung der natürlichen Abwehrvorgänge des erkrankten Körpers. Damit ist auch schon die Begrenzung der Anwendungsmöglichkeit der Goldpräparate, speziell in der Behandlung der Tuberkulose gegeben. Ein Behandlungserfolg wird nur dann zu erwarten sein, wenn die Abwehrkräfte des Organismus nicht zu stark herabgemindert sind.

Im Gegensatz zu Feldt steht Heubner mit seiner Ansicht, das Gold sei ein Kapillargift, was er in zahlreichen Tierversuchen nachzuweisen versuchte. Die Nebenwirkungen bei der Goldbehandlung sind nach ihm auch auf dem Umwege über das Gefäßsystem zu erklären.

Möllgaard vertrat die Meinung von der bakteriziden Wirkung des Goldes (speziell des Sanocrysins), weshalb er auch verhältnismäßig hohe Dosen empfiehlt. Denn je größer die Menge des eingeführten Mittels ist, umso sicherer ist eine Abtötung der

Bazillen zu erwarten. Seine Ansicht wird aber nur von wenigen geteilt, da Beweise dafür nicht erbracht werden konnten, das Arbeiten mit hohen Dosen außerdem nicht ungefährlich ist.

Nach gründlichen experimentellen und klinischen Untersuchungen und Beobachtungen wurde die heilende Wirkung des Goldes festgestellt — außer bei allen tuberkulösen Erkrankungen — beim Lupus erythematodes, der Syphilis, chronischen, sept. Zuständen, rheumatischen Affektionen. Gemeinsam ist all diesen Erkrankungen die Bildung spezifischen infektiösen Granulationsgewebes, das vom Gold anscheinend günstig beeinflußt wird.

Bei der Behandlung akuter Hautkrankheiten wurden Goldpräparate nur wenig verwendet. Es liegen Berichte vor über gute Erfolge bei einigen Erysipelfällen, vereinzelt auch bei Erythema nodosum und Erythema exudativum multiforme, die in neuerer Zeit immer mehr Bestätigung finden, gerade weil es sich bei den letzteren um Erscheinungen einer Focalinfektion handeln kann.

Ziemlich einheitlich sind die Urteile über die günstige Beeinflußung der Kehlkopftuberkulose durch Goldbehandlung.

Ueber ihre Wirksamkeit beim Lupus vulgaris gehen die Meinungen der verschiedenen Autoren auseinander. Teilweise wurden wohl mit den verschiedenen Präparaten recht gute Erfolge erzielt. Daneben wurde aber auch über eine ganze Reihe von Mißerfolgen berichtet. Viele glauben, mit einer kombinierten Methode (Au + physikalische und Lokalbehandlung, Tuberkulin) die besten Ergebnisse zu erzielen.

Besonders schwierig ist es, allgemein gültige Richtlinien aufzustellen, welche Fälle von Lungentuberkulose für die Behandlung mit den einzelnen Goldpräparaten geeignet sind.

Ueber durchwegs günstige Erfolge berichten viele Autoren bei der Goldtherapie des Lupus erythematodes.

Mit Solganal B und Solganal B oleosum wurden günstige Ergebnisse in der Luesbehandlung festgestellt. Fülöp hält das Solganal B „für ein ausgezeichnetes Mittel, welches auf die Spirochäten, Roseolen, Papeln, Geschwüre, breite Kondylome, Schleimhautsymptome und andere syphilitische Erscheinungen zweifellos elektiv einzuwirken imstande ist“. Besonders empfohlen werden diese beiden Präparate für Hg, Bi, Salvarsanresistente oder überempfindliche Fälle.

Ueber Zirkulation und Ausscheidung des Goldes wurden ausgedehnte Untersuchungen vorgenommen. Lomholt machte Versuche mit Sanocrysin. Er fand, daß Gold nach der Injektion in allen Organen und zwar mit bestimmter Regelmäßigkeit abgelagert wird. Die Hauptmenge fand er in den Nieren, in

der Leber weniger, in Herz und Lungen fast nichts. Beträchtliche Mengen, aber wechselnd, fand er im Darm, besondes im Dickdarm. Im Blut stellte er nach Ablauf einer Woche nur mehr minimale Mengen fest. Die Ausscheidung erfolgt teils durch die Nieren, teils durch den Darm. In den ersten Wochen verteilt sich die Gesamtausscheidung ungefähr auf $^2/_3$ im Urin, $^1/_3$ in den Fäzes. Die Ausscheidung mit dem Urin ist in den ersten 24 Stunden sehr stark, fällt aber dann langsam und scheint mehrere Monate anzuhalten. Die Ausscheidung im Stuhlgang ist etwas unregelmäßiger. Sie nimmt in den ersten Tagen zu und beginnt dann deutlich zu fallen. Lomholt stellte, sowohl was die Verteilung in den Organen, als auch die Ausscheidung betrifft, eine deutliche Aehnlichkeit mit den Verhältnissen bei anderen Schwermetallen fest. Er nimmt deshalb an, daß die Goldkomponente aus den Verbindungen sehr rasch abgespalten wird und in ihrer Wirkung und Ausscheidung anderen Metallen ähnlich ist. Damit ist die Möglichkeit einer toxischen Wirkung, die der anderer Schwermetalle analog ist, gegeben. Darum muß bei der Anwendung von Goldpräparaten dieselbe Vorsicht geübt werden, um Vergiftungen zu vermeiden. Koppenhöfer fand bei Versuchen an Kaninchen deutliche Unterschiede in der Speicherung zwischen den organischen und anorganischen Goldverbindungen. Beim Solganal konnte er auch graduelle Unterschiede der Speicherung feststellen, je nachdem ob das Präparat intramuskulär oder intravenös gegeben wurde, und beim Solganal B deutliche Unterschiede zwischen der öligen und wässerigen Suspension.

Besonders zu Beginn der Verwendung von Goldpräparaten zu therapeutischen Zwecken kam es sehr häufig zu Vergiftungserscheinungen, wie sie ähnlich von der Anwendung anderer Schwermetalle her bereits bekannt waren.

Den Grad der Toxicität eines Präparates gibt der chemotherapeutische Index an. Man versteht darunter den Quotienten zwischen der kleinsten heilenden und der größten verträglichen Dosis. Er wird zahlenmäßig festgestellt im Tierversuch, zum Beispiel für Solganal B subcutan: 1 : 75.

Nach Jadassohn werden Toxikodermien hervorgerufen „durch solche unorganisierte Stoffe, welche weder durch Lebewesen am Orte der Erkrankung produziert, noch durch Tiere unmittelbar in den Körper gebracht werden“. Das Wort „Gift“ ist im weitesten Sinne gebraucht für jede Substanz, die der Haut schaden kann. Den Toxikodermien nicht zuzurechnen sind jene Erkrankungen, welche durch in die Haut eingedrungene Mikroben entstanden sind.

Toxikodermien entstehen:

1. Durch Einwirkung primär toxischer Substanzen, d. h. es entstehen bei ihrer Einwirkung auf die Haut bei allen Menschen und unter allen Umständen pathologische Veränderungen.
2. Durch Idiosynkrasie gegen bestimmte Substanzen. Diese kann angeboren oder erworben sein, sie kann dauernd oder nur vorübergehend sein. Weitaus der größte Teil der Toxikodermien beruht auf einer Ueberempfindlichkeit.

Sowohl körperfremde, als endogen im Stoffwechsel entstandene Substanzen können eine Toxikodermie auslösen. Praktisch ist es so, daß es sich häufig um eine Kombination der beiden handelt.

Danach kann man die Goldtoxikodermien einteilen:

I. In vorwiegend toxische,

II. in vorwiegend idiosynkrasische.

Zu I. gehören: 1. Lokalreaktionen, 2. Herdreaktionen, 3. Chrysiasis, 4. Goldpigmentierung, 5. Purpura, 6. Blutveränderungen, 7. Allgemeinerscheinungen.

Zu II. gehören: 1. Dermatitis, 2. Angioneurotische Zustände, 3. besondere Exanthemformen.

Daneben gibt es viele Fälle, bei denen beide Arten kombiniert sein können oder bei denen es schwer fällt, sie in eine der beiden Gruppen einzuordnen:

Stomatitis, Lichen ruber ähnliche Exantheme der äußeren Haut, Keratosen.

„Sicher toxische Wirkungen sind die lokalen Reaktionen nach örtlicher Applikation von Goldpräparaten der verschiedensten Zusammensetzung.“ Die Goldkomponente wird in das Gewebe eingebracht, abgespalten und das freie Goldion wirkt eiweißfällend. Für die lokale Wirkung ist es gleichgültig, ob organische oder anorganische Goldverbindungen verwendet wurden. Zu dieser Art von Goldschädigungen gehören vor allem die Nekrosen nach paravenösen Injektionen, die denen nach Salvarsan entsprechen, jedoch sind die Symptome nicht so schwerer Natur. Zu Beginn der Behandlung des Lupus erythematodes mit Gold, als man an eine direkte Beeinflussung der Erreger glaubte, wurde versucht, durch örtliche Einspritzung von Sanocrysinlösung in den Krankheitsherd, eine Heilung zu erzielen. Die lokalen Reaktionen waren sehr stark, der Erfolg zweifelhaft.

Herdreaktionen werden beobachtet nach jeder Goldinjektion. Sie gleichen den Reaktionen nach Tuberkulin. Sie äußern sich klinisch in Zunahme der Entzündung, vermehrter Rötung und Schwellung der Krankheitsherde. Es kann sogar zur Blasen- und Geschwürsbildung kommen. Häufig sind diese Reaktionen

mit sehr starken Schmerzen verbunden. Lungenkranke Patienten z. B. klagen über Schmerzen auf der Brust, den Krankheitsherden entsprechend. Boerner mußte bei einem seiner behandelten Fälle die Solganal-Kur abbrechen, wegen des Auftretens einer hartnäckigen Hämoptysis, welche er als Herdreaktion auffaßt. Besonders beim Lupus erythematodes kommt es zuweilen im Anschluß an eine Goldbehandlung zu einer Disseminierung des Krankheitsherdes. Buschke berichtet über einen Fall von ausgedehntem Lupus erythematodes des Gesichtes, der Hände und Füße, bei dem nach Krysolganbehandlung elne Disseminierung auf die Haut des Rumpfes erfolgte.

Zimmerli und Lutz beschreiben folgenden Fall: Bei einer 34jährigen Patientin, die wegen einer Lungentuberkulose mit Sanocrysin behandelt wurde, zeigt sich eine graulivide Verfärbung an den dem Licht ausgesetzten Hautpartien. Das histologische Bild zeigte Ablagerung von kleinen, schwarzen Körnchen in der Haut. Die Patientin hatte im Laufe von rund zwei Jahren 14,2 g Sanocrysin = 6,05 g Gold erhalten. Diese Verfärbung tritt hauptsächlich an den Hautpartien auf, die dem Lichte ausgesetzt sind, also besonders an Gesicht, Hals, Händen. Sie ist niemals generalisiert wie die Argyrie. Nach Hansborg ist als Ursuche der Erscheinung eine Ausfällung von Gold zu betrachten, wobei er dem Lichte eine auslösende Rolle zuschreibt. Die Veränderungen sind therapeutisch nicht zu beeinflußen. Die Häufigkeit der Chrysiasis hat mit der Herabsetzung der Dosen wesentlich abgenommen. Meist entwickelt sie sich ungefähr ein Jahr nach Beginn der Behandlung. Das Auftreten ist wesentlich von der zugeführten Goldmenge abhängig.

Von der Chrysiasis zu trennen sind die Goldpigmentierungen. Sie treten regelmäßig im Anschluß an Dermatitiden auf und entsprechen vollkommen den Pigmentierungen nach Arsen, Salvarsan, Hg, Bi. Infolge von Stoffwechseländerungen der Epithelzellen kommt es zu gehäufter Melaninbildung. Blum berichtet von einem Fall von Pigmentierung bei einem 21jährigen Mädchen, bei dem nach Abschluß einer wegen Lungentuberkulose vorgenommenen Goldbehandlung ein Arzneiexanthem entstand. Allmählich zeigte sich schwärzliche Pigmentierung am Stamm, an den Extremitäten, im Gesicht und auf den Schleimhäuten. Der histologische Befund bestätigte die Vermutung.

Blutungen in die Haut sind häufig beschrieben nach Goldbehandlung, wie nach Arsenbehandlung. „Gold ist ein Kapillargift und führt zur Erschlaffung der kontraktilen Muskulatur, Lockerung der Kittsubstanz und damit zur Durchlässigkeit der Gefäßwände."

Griveaud beschreibt einen Fall von Purpura mit Blasenbildung. Bei einer 25jährigen Patientin mit Lupus erythematodes trat zwei Tage nach der zweiten Crisalbine-Injektion (0,05) Juckreiz an der Haut auf. Einen Tag später entstanden kleine Petechien an den distalen Partien der Extremitäten, die nach weiteren drei Tagen in Blasen mit blutig serösem Inhalt übergingen. Heilung trat rasch ein. — Emile Weil stellte fest, daß hämorrhagische Erscheinungen nach allen gebräuchlichen Goldpräparaten zu beobachten seien. Besonders häufig seien Frauen betroffen. Tuberkulose und chronischer Rheumatismus sollen die Störungen begünstigen. Als Behandlung empfiehlt er Blutinjektionen, in schweren Fällen Bluttransfusionen plus Kalbslebergaben. P. Vigne konnte einen Fall von Purpura mit letalem Ausgang beobachten. Eine 29jährige Frau mit ausgedehntem Lupus erythematodes erhielt zweimal wöchentlich Chrysalbine (0,05 - 0,1 - 0,2 - 0,2 - 0,2). Die Kur wurde gut vertragen bis beim Termin der sechsten Injektion Unbehagen, Mattigkeit, Fieber, leichte Schwellung und Rötung des Gesichtes, besonders um die Augen auftraten. Der Zustand der Patientin verschlimmerte sich rasch, trotz Aussetzens der Therapie. Es zeigte sich eine schwere universelle Purpura mit Blasenbildung. Der Exitus erfolgte nach 14 Tagen im Koma.

Lebeuf dagegen berichtet von einem gutartigen Verlauf der hämorrhagischen Golddermatitis.

Purpura kann als isolierte Schädigung auftreten, seltener kombiniert mit anderen Hauterscheinungen, wie es beim Arsen die Regel ist. Bedeutend empfindlicher als die Haut gegen die toxische Wirkung des Goldes scheint der Urogenitaltrakt zu sein. Toxische Erscheinungen (Hämaturie, uterine Blutungen) können einzeln oder zusammen mit Exanthemen, Stomatitis, Magen- und Darmstörungen, Nierenreizungen auftreten. Sie sind durch die kapillarschädigende Wirkung des Goldes zu erklären.

Eine häufige Folge von Goldinjektionen ist eine Blutveränderung und zwar in der Form einer mäßigen Abnahme der Erythrozyten, der Leucozyten, des Hämoglobingehaltes. Pittaluga unterscheidet drei Phasen der Blutveränderung während einer Goldkur: 1. eine inkonstante Schlagwirkung, die sich in Erhöhung oder Erniedrigung der Blutwerte äußert; 2. eine präkritische Phase, in der sich die erreichten Werte stabilisieren und 3. die kritische Phase mit Verminderung der Senkungsgeschwindigkeit, geringer Viscosität, Polyglobulie und Lymphozytose. Eine nicht zu seltene Nebenerscheinung der Goldbehandlung ist eine Agranulozytose. Hauck berichtet aus der ersten Zeit der Goldtherapie von einem Fall von Lupus vulgaris, bei welchem es nach Anwendung von Au-Kalium cyanatum

zu schweren Vergiftungserscheinungen mit Ikterus, Agranulozytose und Anämie kam, die zum Tode des Patienten führten.

Jakob und Douday beobachteten nach intravenösen Gaben von Crisalbine (12 Injektionen) ebenfalls eine akute, letal verlaufende Agranulozytose. Ameuille und Braillon beschreiben sieben Fälle, bei denen es im Laufe einer Goldbehandlung zu schweren, zum Teil letal endigenden Schädigungen des hämopoetischen Apparates kam. Es trat unmittelbar oder spätestens 24 Stunden nach der Injektion hohes Fieber auf, das auch dauernd hoch blieb. Zwei Patienten zeigten eine schwere ulceröse Angina mit schwerem Ikterus, zwei weitere heftige, fieberhafte hämorrhagische Purpura, einer eine nekrotisierende Angina. Zwei Patienten hatten nur kontinuierliches Fieber, für alle gemeinsam waren die festgestellten Blutveränderungen: schwere Leukopenie und hochgradige Eosinophilie (bis 60 %). Wahrscheinlich wurde bei der Behandlung Chrysalbine verwendet.

Viele Patienten klagen nach Goldinjektionen über Mattigkeit, Niedergeschlagenheit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit. Nach Verringerung der Dosen werden diese Erscheinungen meist schwächer oder hören vollkommen auf. Eine Unterbrechung der Behandlung wird in den seltensten Fällen nötig. Manchmal tut auch der Wechsel des Präparates gute Dienste. Geockermann berichtet von drei Patienten (von 287), bei denen nach Krysolgan-Injektionen Abgeschlagenheit und Gelenkschmerzen auftraten. Er betont aber, daß er äußerst vorsichtig und streng individuell vorging in Bezug auf Dosen, Intervalle und Zahl der Injektionen. Neuritiden, wie sie nach Arsen häufig sind, sind nach Goldbehandlung selten beschrieben. Ebenso Lähmungen wie nach Bleivergiftung sind nur vereinzelt beobachtet worden.

Die häufigste Nebenerscheinung bei Goldbehandlung ist eine Albuminurie. Die leichten Grade verschwinden rasch wieder, jedoch kommen auch schwere Nierenstörungen vor, die als Schwermetallvergiftung des Nierenparenchyms aufzufassen sind. Bunck fand in 39 % der mit Solganal B behandelten Fälle Nebenerscheinungen wie Dermatitiden, Nierenreizungen. Um schweren Nebenerscheinungen vorzubeugen, ist sorgfältige Harnkontrolle nötig. Weisen aber Zylinder oder Blutzellen im Harn auf eine schwere Schädigung hin, so muß das Präparat abgesetzt oder doch die Dosen nur langsam oder gar nicht gesteigert werden.

Besonders zu beachten ist die Funktion der Leber. Da in ihr die Hauptmasse des Goldes gespeichert wird, sind Schädigungen besonders häufig beobachtet worden. Darum fordert Umber die Parenchymschutztherapie der Leber und zwar

30 g Laevulose peroral in Fruchtlimonaden oder Tropfklysma oder intravenös. Gleichzeitig gibt er Insulin subcutan.

Viele Patienten klagen kurz nach der Injektion, oder aber erst beim Auftreten von Nebenerscheinungen über Metallgeschmack. Er kann nach einigen Stunden wieder verschwinden, manchmal aber tagelang anhalten und sich nach jeder Injektion wiederholen.

Seit man in der Goldtherapie streng individuell arbeitet, ist die Zahl der Dermatosen bedeutend geringer geworden. Wie beim Arsen, liegt auch beim Gold die toxische und die sensibilisierende Dosis sehr nahe bei einander. Praktisch ist es so, daß jene Präparate, die stark toxisch wirken, auch sehr häufig zu sensibilisieren vermögen. Feldt betont, daß die erste Injektion häufig sensibilisierend wirkt, d. h. daß Nebenerscheinungon nach der zweiten Injektion häufiger aufzutreten pflegen als nach der ersten. Er hat Parallelen mit der Eiweißanaphylaxie gezogen. Freund hat behauptet, daß es sich in diesen Fällen nicht um eine direkte Goldwirkung handelt, sondern um die Einwirkung körpereigener Stoffe, die infolge der Einschmelzung von Gewebe in großer Menge frei werden und nicht rasch genug ausgeschieden oder gebunden werden können.

Von allen Autoren wird die Aehnlichkeit der Goldexantheme mit den Salvarsanexanthemen festgestellt. Freund sah in 14 von 82 Fällen Goldexantheme auftreten und zwar zeigte sich der Ausschlag meist zuerst an den Streckseiten der Arme und Beine in Form einer klein-papulösen, später konfluierenden, ekzemartigen Rötung. Die Patienten klagen über heftiges Jucken. Meist verschwand die Rötung bald wieder unter leichter Schuppung. Er beobachtete aber auch Fälle, bei denen der Ausschlag sich rasch über die Extremitäten, den Rumpf, Hals und Kopf ausbreitete und große Flecken, ähnlich wie bei Masern oder Scharlach bildete. Einigemale sah er eine schwere, fast universelle Dermatitis mit hohem Fieber, die einen recht bedrohlichen Eindruck machte. Nach Wochen heilte sie dann unter starker Schuppung ab. Freund berichtet ausführlich über einen 33jährigen Patienten mit ausgedehnter frischer Lungentuberkulose. Am Tage nach der ersten Injektion von 0,05 g Solganal trat ein klein-papulöses Exanthem an beiden Handrücken auf, das rasch großfleckig wurde und auf Arme, Gesicht, Brust, Rücken, Bauch und Oberschenkel sich ausbreitete. Die Temperatur stieg auf 40,1. Zwei Tage später griff das Exanthem auch auf die Mundschleimhaut über und der Patient machte einen schwerkranken Eindruck. Zur Therapie wurde Calc-chlor intravenös gegeben. Nach einer Woche fiel die Temperatur, das Exanthem blaßte ab und heilte unter starker lamellöser Schuppung. Freund empfiehlt als Therapie derartiger

Exantheme subcutane Injektionen von Asthmolysin dreimal täglich einen halben bis einen ccm. Er hat auch prophylaktisch Asthmolysin gegeben und sehr gute Erfahrungen damit gemacht. — Zinkernagel hat unter 164 Fällen 20 Exantheme beobachtet, davon nur drei schwere. Zur Behandlung wurden mit Calcium-Gluconat in großen Dosen und frühzeitig angewandt, gute Erfolge erzielt. Reuß gibt folgenden interessanten Fall bekannt: Eine mit offener, progredienter Phthise und mit Kehlkopfkatarrh behaftete Frau war etwa 12 Jahre vor der Behandlung in einer galvanischen Fabrik regelmäßig mit Goldlösungen beschäftigt, wobei ihre Hände und Unterarme mit der Lösung in Berührung kamen. Bei jeder Berührung trat ein juckender Ausschlag auf, ja schließlich kam es sogar beim Tragen des goldenen Eheringes zu lokalen Ausschlägen. Auf 0,025 Krysolgan entstanden ein universelles Exanthem, schwere Allgemeinerscheinungen, Oedeme und Herdreaktionen in Lungen und Kehlkopf.

Ritter hat einen Fall von Golddermatitis gesehen, der schwer und genau so verlief wie eine schwere Salvarsandermatitis in Schüben und mit Bildung von Hyperkeratosen. Goeckermann beobachtete bei 3 von 28 Kranken maserähnliche Exantheme. Gougernot beschreibt einen Fall von Goldtoxikodermie, bei dem es zu einfacher Schälung an Füßen und Handflächen wie nach Salvarsan kam, ohne daß vorher ein Erythem beobachtet worden wäre. Einen besonders schweren Fall von Golddermatitis gibt Koch bekannt: Bei einer 16jährigen Patientin trat nach der fünften Lopioninjektion eine ausgedehnte Dermatitis mit Blasenbildung und Temperaturanstieg bis 40° auf. Es kam auch zur Mitbeteiligung der Mundschleimhaut: intensive, diffuse Rötung und Auftreten kleiner, weißlicher Flecken. Für die Entstehung macht der Verfasser das Arbeiten der Patientin in der Sonne verantwortlich. Neben diesen schweren Exanthemformen sind eine große Zahl von leichteren Erythrodermien beschrieben worden, die das Allgemeinbefinden der Patienten nicht wesentlich stören und auch keine Unterbrechung oder Aenderung der Behandlung erfordern.

Die schwerste Form der Goldschädigung ist gekennzeichnet durch ganz akut auftretende, äußerst bedrohliche Allgemeinerscheinungen, die unter dem Bilde des anaphylaktischen Shocks bekannt sind. Sie treten sehr bald, spätestens einige Stunden nach der Injektion auf. Die Störung beginnt mit Beklemmung, Uebelkeit, Brechreiz, Atemnot, Zuckungen und Krämpfen. Daneben können Exantheme erythematöser oder urticarieller Art plötzlich auftreten. Innerhalb von einigen Stunden sind die Erscheinungen wieder abgeklungen. Es sind in der Literatur

verschiedene Fälle bekannt, die letal endigten. Die Höhe der Dosis scheint nicht ausschlaggebend zu sein, da selbst nach kleinsten Dosen die schwersten Schädigungen dieser Art beobachtet wurden. Knosp hat die Erfahrung gemacht, daß die ersten Injektionen meist reaktionslos vertragen werden, daß sich aber bei einem an und für sich schon labilen Organismus eine Ueberempfindlichkeit ausbildet, die dann bei einer weiteren Injektion zum anaphylaktischen Shock führt. Er fordert darum kurze Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen, da große Intervalle das Auftreten anaphylaktischer Symptome begünstigen, während die rasche Aufeinanderfolge von Injektionen antianaphylaktisch wirken soll.

Gougerot beobachtete folgenden Fall: Eine 56jährige Frau wurde wegen eines chronischen Lupus erythematodes des Gesichtes mit subcutanen Chrysalbine-Injektionen in den Krankheitsherd selbst behandelt. Sie erhielt 9 Injektionen in wöchentlichen Abständen. Von der vierten Spritze an traten jedesmal stärker werdende anaphylaktische Erscheinungen auf: Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abgeschlagenheit und Schlaflosigkeit; Puls und Blutdruck annähernd normal, ausgesprochener Leukozytensturz (von 9700 auf 5000). Dabei war in den folgenden Stunden ein sich noch dreimal wiederholendes Ansteigen und Absteigen der Leucozyten zu konstatieren. Die Erscheinungen waren jedesmal nach 24 Stunden abgeklungen. Mohrmann behandelte 11 Psoriasiskranke mit Triphal. In drei Fällen beobachtete er schwere Nebenerscheinungen.

I. Fall: Bei einer 33jährigen Frau traten nach der fünften und siebten Injektion die gleichen Nebenwirkungen auf: Etwa eine halbe Minute nach der intravenösen Injektion starke Rötung des Gesichtes, die sich im Laufe der nächsten Minuten noch steigerte, blaurote Verfärbung und starke Schwellung der Lippen. Patientin klagte über schwerste Atemnot, Puls war sehr lebhaft. Nach der siebten Injektion wurde die Behandlung mit Triphal aufgegeben.

II. Fall: Eine 61jährige Frau erhielt ebenfalls wegen Psoriasis Triphal-Injektionen. Vier wurden gut vertragen, ungefähr eine Minute nach der fünften trat plötzlich Bewußtlosigkeit ein. Die Kranke war wachsbleich, reagierte nicht auf Anruf und war pulslos. Die Haut fühlte sich feucht an. Nach sofortiger Coffein-Injektion stellte sich langsam wieder ein fadenförmiger Puls ein, Bewußtsein kehrte zurück. Die Kranke klagte dann über äußerst heftige Kopfschmerzen. Am nächsten Tag bestand wieder Wohlbefinden.

III. Fall: 43jähriger Mann mit ausgedehnter Psoriasis vertrug mehrere Injektionen von Triphal in Dosen von 0,01 bis 0,05 reaktionslos. Nach einer Dosis von 0,1 wird die Haut des

Kranken plötzlich intensiv rot, dann blaß, es folgt Bewußtlosigkeit und Schweißausbruch. Puls ist nicht zu fühlen. Nach Coffein-Injektion erholt der Kranke sich langsam wieder, klagt aber über starke Kopfschmerzen und Brechreiz. Zwei weitere Injektionen werden wieder vertragen, nach der nächsten Injektion wiederholt sich der Kollaps, doch sind die Erscheinungen etwas weniger schwer.

Eine zeitlang traten diese schweren Nebenerscheinungen gehäuft nach Triphal auf. Aber Leven beschreibt auch nach Krysolganinjektionen bei einem chronischen Ekzematiker folgende Erscheinungen nach der zweiten Injektion: Beklemmungsgefühl, Uebelkeit, Krämpfe, Muskelspannung und Bewußtlosigkeit.

Urtikarielle Exantheme als isolierte Ueberempfindlichkeitserscheinung sind seltener beschrieben. Allgemeine Erythrodermien beginnen zuweilen mit einer urtikariellen Eruption. Sainz de Aja beobachtete einen derartigen Fall bei einer 30jährigen Patientin mit Psoriasis. Nach der fünften Triphalinjektion entstand im Niveau der Psoriasisherde eine sehr lebhafte urtikarielle Reaktion, die sich allmählich in eine universelle Erythrodermie umwandelte. Daneben bestand eine lebhafte Rötung der Mundschleimhaut. Nach 42 Tagen Heilung.

Kiess berichtet über eine der Pityriasis rosea ähnliche, unter Pigmentierung abheilende Golddermatitis. Eine 33jährige Patientin mit symetrischem Lupus vulgaris auf Nase und Wangen erhielt 17 Aurophosinjektionen und Quarzlampenvollbestrahlung. Nach der letzten Injektion trat ein Ausschlag auf, der während seines ganzen Bestehens (5 Monate) Gesicht, Handteller und Fußsohlen frei ließ. In den ersten Tagen bestand universelle Rötung mit starkem Juckreiz. Dann traten fleck- und scheibenförmige Effloreszenzen auf, die erst rot und dann dunkelbraunrot waren und schmierige Beschaffenheit annahmen. Unter indifferenter Salbenbehandlung stellte sich schwache, diffuse, später netzartige Pigmentierung ein.

Konrad berichtet über seine Erfahrungen mit Lopion bei der Behandlung des Lupus erythematodes. In 2 von 50 Fällen beobachtete er ein universelles, an Pityriasis rosea erinnerndes Exanthem, das rasch wieder abheilte.

H. C. Simon schildert nach Krysolgan ein Exanthem vom Typus des Erythema exudativum multiforme mit gleichzeitigen rheumatoiden Beschwerden.

Naegeli beschreibt vier Fälle von tuberkulidähnlichen Exanthemen nach Sanocrysininjektionen.

Bei besonderer persönlicher Ueberempfindlichkeit gegen Goldpräparate ist es vor allem zu Beginn der Goldära zu schweren,

idiosynkrasischen Erscheinungen gekommen, die Todesfälle im Gefolge hatten. So besonders nach Agranulozytose, besonders schweren Erythrodermien und angioneurotischem Shock.

Driver berichtet über einen Fall, bei dem es nach der zweiten Goldinjektion zu schwersten Allgemeinerscheinungen kam, die am 16. Tage nach der Injektion zum Tode der Patientin führten. Williams erwähnt einen Todesfall nach Goldbehandlung durch eine Disseminierung eines Lupus erythematodes.

Goldstomatitis weist im Gegensatz zu allen übrigen medikamentösen Schleimhauterkrankungen ein ganz spezifisches Aussehen auf. Nach Mayer sind verschiedene Formen zu unterscheiden: 1. Einfache toxische Goldstomatitis. Sie beruht, wie die Arsenstomatitis auf einer Gefäßschädigung mit nachfolgender Secundärinfektion. Klinisch von diesen nicht zu unterscheiden sind 2. die idiosynkraischen Goldstomatitiden. Sie treten meistens gleichzeitig mit den Ueberempfindlichkeitserscheinungen an der äußeren Haut auf. Nach Lebeuf sind sie dadurch gekennzeichnet, daß sie diffus die gesamte Mundhöhle ergreifen. Die häufigste Form ist: 3. die Lichenruber ähnliche Goldstomatitis: perlmutterartige, weißliche, milchig getrübte Ueberzüge auf der Wangenschleimhaut, die stellenweise silberweiß oder opalescent sind. Seltener sind die Lippen, die Zunge und der weiche Gaumen ergriffen. Die Beläge sind in der Regel nicht homogen sondern retikuliert und haben häufig ausgezackte Ränder. Oft umgibt sie eine mehr oder weniger ausgeprägte Rötung. Es handelt sich dabei nicht um eine membranöse Auflagerung auf entzündlicher Basis, sondern um lichenoide, leucokeratotische Epithelverdickungen (Gougerot). Heindl beobachtete Fälle, wo es zu blasigen Eruptionen kam. Histologisch ist diese Stomatitis von einem echten Lichen ruber nicht zu unterscheiden. Von Bedeutung ist, daß diese Erscheinungen meist kurze Zeit nach Aufhören der Goldmedikation verschwinden und Rezidive nie beobachtet werden. Lortat-Jacob behandelte einen 36jährigen Mann wegen Lupus erythematodes des Gesichtes mit Krisalbin. Nach der 14. Injektion trat ein typischer Lichen planus der Mundschleimhaut auf, der sich nach drei weiteren Einspritzungen noch verschlimmerte und zur Unterbrechung der Behandlung zwang. Der Lichen erstreckte sich in charakteristischer Form über die Schleimhaut der Lippen und Wangen; in der Gegend der Molaren wies er Wucherungen auf.

Die Lichen ruber ähnlichen Goldexantheme der äußeren Haut entstehen meistens im Anschluß an allgemeine Dermatitiden. Buschke beschreibt einen Fall von schwerer Golddermatitis bei einer 22jährigen Patientin. Im Laufe der Rückbildung kam es zu einem universellen Lichen ruber verrucosus ähnlichen Ausschlag.

Gougerot behandelte eine 22jährige Patientin mit insgesamt 0,35 Chrysalbine in kurzen Abständen. Nach der letzten Spritze trat eine Stomatitis auf. Kurz darauf zeigten sich besonders an den Vorderarmen, Rücken, Nacken und Oberschenkeln typische Lichen planus Efflorescenzen und an den seitlichen Rumpfpartien ein vesiculo-squamoses Ekzem. Heilung trat rasch ein. Bertier beobachtete neben schweren Schleimhauterscheinungen eine universelle, stark juckende, masernähnliche Dermatitis, die unter starker Pigmentierung und Ausbildung großer Lichen-planus Plapues zurückging. Von einigen Autoren wurden auch Veränderungen an den Augen beobachtet. Einfache Conjunctivitis wird häufig beschrieben. Pusey sah einen Fall mit starker Blasenbildung auf der Cornea, die zur totalen Erblindung führte.

Die Goldkeratosen ähneln in Form und Lokalisation sehr stark den Arsenkeratosen. Die häufigste Lokalisation ist an den Handflächen und Fußsohlen. Ritter berichtet über eine schwere, sechs Monate dauernde Dermatitis. Im Abheilungsverlauf entwickelten sich am Rücken und an den Oberarmen zahlreiche Keratosen. Rabut berichtet über starke Schuppung der Haut in großen Lamellen nach Alocrysinbehandlung. Später entstanden ausgedehnte Hyperkeratosen. Der ganze Körper war mit einer dicken, weißlichen Schicht bedeckt, der Patient sah wie in ein Gipsbad getaucht aus.

Zusammenfassung:

1. Bei der Behandlung der verschiedensten Erkrankungen mit Goldpräparaten ist die Möglichkeit von Nebenerscheinungen stets vorhanden.

2. Die Nebenerscheinungen können hinsichtlich ihrer Schwere und Dauer sehr verschieden sein.

3. Durch weitgehende Entgiftung der Präparate, sorgfältige Auswahl der Mittel und streng individuelles Arbeiten in Bezug auf Dosierung, Intervalle und Anzahl der Injektionen ist es möglich, die unerwünschten und oft sogar bedrohlichen Nebenerscheinungen auf ein Mindestmaß zu beschränken.

4. Nach sorgfältiger Auswahl geeigneter Fälle ist das Gold bei den verschiedenen Erkrankungen ein zuverlässiges Heilmittel geworden, ja es verdient in gewissen Fällen anderen Schwermetallen gegenüber den Vorzug.

Literatur.

Feldt: Berliner Klinische Wochenschrift 1917, Nr. 46.

Fülöp: Wiener Klin. Wochenschrift 1931, S. 1166.

Lomhold: Biochemische Zeitschrift, Berlin 1926, S. 141.

Boerner: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 84 S. 911.

Buschke: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1927, Bd. 24 S. 324.

Blum: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1932, Bd. 40 S. 509.

Grivaud: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1932, Bd. 42 S. 619.

Weil Emile: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1933, Bd. 44 S. 63.

Vigne P.: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1933, Bd. 44 S. 63.

Pittaluga und Berdegue: Handbuch für Haut- und Ceschlechtskrankheiten S. 88.

Hauck: Münchner Med. Wochenschriit 1913 S. 1824.

Jakob und Douday: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1931, Bd. 36 S. 327.

Ameuille und Braillon: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1933, Bd. 44 S. 326.

Goeckermann: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1929, Bd. 30 S. 370.

Bunck: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 1932, Bd. 41 S. 144.

Freund: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 68 S. 622.

Freund: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 68 S. 606.

Zinkernagel: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 86 S. 343.

Reuß: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 43 S. 911.

Ritter: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 24 S. 592.

Goeckermann: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 30 S. 369.

Gougerot: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 41 S. 478.

Gougerot: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 44 S. 327.

Koch: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 41 S. 357.

Knosp: Medizinische Klinik 1929, S. 343.

Mohrmann: Münchn. Med. Wochenschrift 1926, Bd. 73/I S. 652.

Sainz de Aja: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. 30 S. 343.

Kieß: Deutsche Med. Wochenschrift, Bd. 86 S. 133.

Konrad: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskranheiten, Bd. 38 S. 237.

Simon H. C.: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 43 S. 588.

Naegeli: Münchn. Med. Wochenschrift, Bd. 73 S. 1929.

Heuck und Vonkennel: Med. Klinik 1932, Nr. 6 S. 180.

Zeisler: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 30 S. 99.

Driver: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 37 S. 475.

Williams: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 30.

Lortat Jakob: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 39 S. 89.

Persey: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankkeiten, Bd. 30 S. 99.
Gougerot: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 44 S. 439.
Bertier: Zentralblatt fär Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 44 S. 326.
Böhm: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 43 S. 591.
Rabut: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 38 S. 74.
Rothmann: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 63 S. 906.
Heubner: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1924, S. 179.
Heubner: Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 15 S. 419.
Jadassohn: Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Lebenslauf.

Am 25. August 1912 wurde ich als zweite Tochter des Lehrers Josef Böhm und seiner Ehefrau Susanne, geb. Schreiner, in Heldmannsberg, Reg.-Bez. Mittelfranken, geboren.

Von 1918 bis 1922 besuchte ich die katholische Volksschule, von 1922 bis 1926 die Höhere Mädchenschule der Englischen Fräulein in Eichstätt.

Von 1926 bis 1932 war ich am Realgymnasium der Englischen Fräulein in Regensburg und bestand dort Ostern 1932 die Reifeprüfung. Nach drei Semestern bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung an der Universität München. Nach einem Semester Studium in Erlangen und drei weiteren Semestern in München bestand ich im Herbst 1935 das zahnärztliche Staatsexamen in München.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir noch gestattet, Herrn Dr. Vonkennel, Oberarzt an der dermatologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Schwabing in München, für die Ueberlassung des Themas sowie für die freundliche Anleitung zur Bearbeitung desselben herzlichst zu danken.